

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-15032

(43)公開日 平成10年(1998)1月20日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 J 1/03			A 6 1 J 1/00	3 7 0 B
A 6 1 K 9/20			A 6 1 K 9/20	B
31/60	ACJ		31/60	ACJ
B 3 2 B 27/18			B 3 2 B 27/18	F
B 6 5 D 81/24			B 6 5 D 81/24	F

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全 5 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平8-167235

(22)出願日 平成8年(1996)6月27日

(71)出願人 000226998
日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番12号
(72)発明者 井實 孝則
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社医薬研究所内
(72)発明者 中山 信
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社医薬研究所内
(72)発明者 土屋 淳子
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社医薬研究所内
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)
最終頁に統く

(54)【発明の名称】 安定化された5-アミノサリチル酸固体製剤

(57)【要約】

【課題】 高温保存時における5-アミノサリチル酸固体製剤の褐変が抑制され、長期間品質が安定化された、包装された5-アミノサリチル酸固体製剤と、かかる包装された5-アミノサリチル酸固体製剤の製造方法の提供。

【解決手段】 本発明の製剤は、5-アミノサリチル酸固体製剤を通気性の包材で内包装し、吸水剤および吸湿剤の少なくとも一方と共にその外側をガスバリアー性の包材にて密封包装することによって得られる。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 通気性の包材で内包装されており、その外側が吸水剤および吸湿剤の少なくとも一方と共にガスバリアー性の包材で密封包装された5-アミノサリチル酸固形製剤。

【請求項2】 吸水剤が高吸水性樹脂である請求項1記載の5-アミノサリチル酸固形製剤。

【請求項3】 吸湿剤がシリカゲルおよび/または塩化カルシウムである請求項1記載の5-アミノサリチル酸固形製剤。

【請求項4】 吸湿剤がシート状に成形したものである請求項1記載の5-アミノサリチル酸固形製剤。

【請求項5】 さらに脱酸素剤と共にガスバリアー性の包材で密封包装された請求項1～4記載の5-アミノサリチル酸固形製剤。

【請求項6】 ガスバリアー性の包材が遮光性である請求項1～5記載の5-アミノサリチル酸固形製剤。

【請求項7】 5-アミノサリチル酸固形製剤を通気性の包材で内包装し、吸水剤および吸湿剤の少なくとも一方と共にその外側をガスバリアー性の包材にて密封包装しすることを特徴とする5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法。

【請求項8】 吸水剤が高吸水性樹脂である請求項7記載の5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法。

【請求項9】 吸湿剤がシリカゲルおよび/または塩化カルシウムである請求項7記載の5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法。

【請求項10】 吸湿剤がシート状に成形したものである請求項7記載の5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法。

【請求項11】 さらに脱酸素剤と共にガスバリアー性の包材で密封包装された請求項7～10記載の5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法。

【請求項12】 ガスバリアー性の包材が遮光性である請求項7～11記載の5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、包装された5-アミノサリチル酸固形製剤とその包装方法に関する。更に詳しくは、包装後における5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変が抑制されており、長期間品質が安定化された、包装された5-アミノサリチル酸固形製剤と、かかる包装された5-アミノサリチル酸固形製剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 5-アミノサリチル酸は、潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に用いられるが、経口投与により羅患部位である結腸あるいは直腸に到達させるために、徐放性や持続放出性を有する固形製剤として用いられて

いる。例えば、5-アミノサリチル酸を経口投与可能な担体と共にエチルセルロース等で被覆した被覆顆粒（特表昭58-501174号参照）や被覆材料として、陰イオン性カルボキシルアクリルポリマー等の陰イオン性ポリマーを用いた経口投与用組成物（特表昭57-500432号参照）が提案されている。詳細には前記特表昭58-501174号記載の5-アミノサリチル酸固形製剤は、経口投与可能な形態とするため、賦形剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤と主薬である5-アミノサリチル酸を混合し顆粒等に成形し、エチルセルロース等のフィルムコーティング剤で皮膜を施し、その後錠剤とした固形製剤である。

【0003】 これらの5-アミノサリチル酸固形製剤は、光や酸化によって褐変すると考えられており、これらの対策として遮光包装や脱酸素剤の封入等が講じられてきた。ところが最近、経時的に、特に夏期等の高温保存時において褐変し、これら製剤を投与する医師、また、服用する患者等に不安を与えることが問題となっている。

【0004】 この点に関し、最近の研究では、5-アミノサリチル酸は、アルカリの存在で特に不安定であり、酸化により5-アミノサリチル酸キノンイミンに変化し、更に自動酸化によって、二量体、三量体、四量体以上のポリマーを形成し、強烈に茶褐色に着色を示す酸化分解物となることが明かにされている（J. Jensen等、International Journal of Pharmaceutics, 88(1992)177-187）。そこでこれら5-アミノサリチル酸固形製剤は経時的に上述の酸化分解物を生じ、その為に製剤が褐変するものと推定されていた。

【0005】 これらの固形製剤は、その保存、輸送、調剤業務等を簡便にするために、通常、脱酸素剤と共に褐色ビンにビン詰めしたり、セロファン、低密度ポリエチレンを包材としたストリップパック包装（いわゆる「SP包装」）や塩化ビニル、ポリプロピレン等を包材としたプレースルーパックシート包装（以下、「PTPシート包装」という）が施され流通している。また、光や酸化による褐変を防ぐために、脱酸素剤と共にアルミ箔等のガスバリアー性の包材で包装することも考えられる。しかしながら、これらの包装形態ではいずれも前記した、夏期等の高温保存時における褐変の発生を防止できず、その対応策が求められていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、5-アミノサリチル酸固形製剤の、特に高温保存時の褐変を抑制し、製造時の製剤の性状を長期間保つことを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、鋭意研究の結果、5-アミノサリチル酸固形製剤の高温保存時の褐変に対し、遮光、脱酸素または酸素の遮断だけでは効

果がないことを見い出した。すなわち、この5-アミノサリチル酸固形製剤の高温保存時の褐変は、錠剤内部の添加剤由来の水分が蒸発し、この水蒸気が褐変を加速度的に促進していることを初めて見い出した。そして、この水分を除去し続けることにより、5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変を抑制できることを見い出し本発明を完成したのである。

【0008】すなわち本発明は、通気性の包材で内包装されており、その外側が吸水剤および吸湿剤の少なくとも一方と共にガスバリアー性の包材で密封包装された5-アミノサリチル酸固形製剤に関するものである。

【0009】さらにまた本発明は、5-アミノサリチル酸固形製剤を通気性の包材で内包装し、吸水剤および吸湿剤の少なくとも一方と共にその外側をガスバリアー性の包材にて密封包装することを特徴とする5-アミノサリチル酸固形製剤の包装方法に関するものである。

【00010】本発明で用いる5-アミノサリチル酸固形製剤を内包装する通気性の包材としては、セロファン、低密度ポリエチレン（密度0.91～0.93g/ml）フィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、ポリプロピレンフィルム、紙、低密度ポリエチレンラミネート紙、ポリプロピレンラミネート紙、合成紙等が用いられるが、これらに限られることはなく、通気性の包材として製剤の包装に用い得るもの全てがこの目的に用い得ることは勿論である。

【00011】本発明の5-アミノサリチル酸固形製剤を内包装したものの外側を密封包装するのに用いるガスバリアー性の包材としては、空気中の水蒸気を通さない包材であるアルミフィルム箔、高密度ポリエチレン（密度0.95～0.97g/ml）フィルム、ポリ塩化ビニリデンフィルム、高密度ポリエチレンラミネート紙、ポリ塩化ビニリデンラミネート紙等が用いられるが、これらに限られることはなく、ガスバリアー性の包材として製剤の包装に用い得るもの全てがこの目的に用い得ることは勿論である。

【0012】本発明では、5-アミノサリチル酸固形製剤の内包装物とその外側の密封包装との間に吸水剤および吸湿剤の少なくとも一つを介在させるものである。本発明で用いる吸水剤および吸湿剤の両者にはその機能上必ずしも刮然たる区別はなく、ある場合には吸水剤としてまたある場合には吸湿剤として認識される材料も多く存在するが、一応「吸水剤」とは水蒸気などの湿分の凝集によって生じた水分を吸収してそのまま保持できる機能を備えた材料をいい、また「吸湿剤」とは水蒸気などの湿分をそのまま吸収してそのまま保持できる機能を備えた材料をいうものとする。

【0013】本発明で用いる吸水剤としては、近年多数開発されている高吸水性樹脂等が好ましく用いられ、これらには例えば、ビニルエステルとエチレン性不飽和カルボン酸またはその誘導体との共重合体のケン化物（例

えば、酢酸ビニル（メタ）アクリル酸エステル共重合体のケン化物、酢酸ビニル無水マレイン酸共重合体のケン化物など）；デンプン、セルロースなどの多糖類に（メタ）アクリル酸、マレイン酸、クロトン酸などの不飽和カルボン酸またはそれらの誘導体をグラフト重合させたグラフト重合体；前記グラフト重合体と不溶化カルボキシメチルセルロースとの混合物；イソブチレン無水マレイン酸共重合体のケン化物；アクリル酸-メタクリル酸共重合体；ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリビニルピロリドン、スルフォン化ポリスチレン、ポリビニルピリジン、ポリアクリラミド、ポリメタクリラミドなどの親水性重合体を架橋化して三次元重合体としたもの；などが挙げられる。

【0014】本発明で用いる吸湿剤としては、塩化カルシウム、炭酸カルシウム、シリカゲル、炭酸マグネシウム、珪酸アルミニウムマグネシウム等の中性の吸湿剤、酸化カルシウム、水酸化カルシウム等の塩基性吸湿剤、活性炭、多孔性ゼオライト等の多孔性吸着剤等が挙げられる。好ましくは、塩化カルシウムまたはシリカゲルが用いられる。また、必要に応じて、2種以上の吸湿剤を同時に用いてもよい。そして、吸湿剤の量は、多い方が効果があるが、通常の流通に供される量として、5-アミノサリチル酸25gあたり、0.1g～10g用いることが好ましく、さらには1～3g用いることがより好ましい。

【0015】また、本発明で用いられる吸水剤および吸湿剤は粒状、シート状に成形したもの、また、粒状のものを通気性のある袋に充填して用いる等、その形状にはどの様なものでも良いが、流通上の形態を考慮するとシート状に成形したものが好ましい。シート状に成形する場合には、吸水剤または吸湿剤を適当な支持体、例えば、成形用のプラスチックに配合して吸水剤または吸湿剤をプラスチック内に練込みシート状に成形することも出来る。吸水剤が高分子物質の場合にはそれ自身が成形用の支持体としての役割を果たすことも出来る。また、吸水剤、特に高吸水性樹脂を用いる場合は、通気性の包材の外側に包材の通気性を保持させたままでこれに積層シートとして積層させるかコーティングして、または密封包装に用いられるガスバリアー性の包材の内側に積層シートとして積層させるかまたはコーティングした吸水層として用いることができる。

【0016】本発明の5-アミノサリチル酸製剤は、ガスバリアー性の包材で密封包装する際に、脱酸素剤と共に包装することも好ましい。また、さらに遮光性のある包材で包装することが好ましく、ガスバリアー性の包材に遮光性のあるものを用いるか、ガスバリアー性の包材で密封包装したものを更に遮光性のある包材（箱等も含む）で包装することが好ましい。

【0017】

【実施例】次に実施例によって本発明を具体的に説明する。以下の実施例では、5-アミノサリチル酸の顆粒状物にエチルセルロースの被膜を施した顆粒状物に添加剤を加え、錠剤に成形したものを用いた。すなわち、250gの5-アミノサリチル酸とイソプロパノールに溶解した25gのポリビニルピロリドン(1:9w/w)を加え、0.7~1mm大に造粒した。乾燥後、得られた顆粒状物に、アセトンに溶解したエチルセルロース溶液(3:97w/w)を噴霧、その後乾燥し、エチルセルロースで被覆された5-アミノサリチル酸の顆粒状物を得た。150gの結晶セルロースを上記と同様のポリビニルピロリドン溶液33gと共に上記と同様の大きさに造粒し、乾燥して結晶セルロースの顆粒状物を得た。得られた約320gの5-アミノサリチル酸の顆粒状物と3gのステアリン酸ナトリウムおよび27gのタルクからなる滑滑剤混合物と、結晶セルロースの顆粒状物を混合、打錠して重さ500mg、1錠あたりの5-アミノサリチル酸含有量250mgの錠剤とした。上記により得られた5-アミノサリチル酸の錠剤10錠を塩化ビニルを包材としたPTPシートで包装し、さらに10シートまとめてガスバリアー性のアルミ袋で重ねて密封包装した。吸湿剤または脱酸素剤はPTPシートと共にアルミ袋中に封入した。

【0018】本実施例において使用した吸湿剤および脱酸素剤は以下のとおりである。

吸湿剤

1) シリカゲルシート

丸谷化工製 : HI-SHEET DRY

30×80mm、自重2.14g

シリカゲル含有量 約0.96g

2) 袋詰シリカゲル

信越化成工業製 : 1袋当たり1gのシリカゲルを封入

3) 塩化カルシウムシート

アイディ製 : アイディシート

30×80mm、自重0.86g

シリカゲル換算量 約2.6g

脱酸素剤

三菱ガス化学製 : エージレス Z-100 1個

吸着酸素量 約500ml

【0019】また、5-アミノサリチル酸の固形製剤の褐変の度合を以下の方法で測定した。5-アミノサリチル酸の茶褐色の酸化分解物は可視領域(440nm)に吸収極大を有するので、440nmの波長における吸光度を測定し、5-アミノサリチル酸固形製剤の褐変の度合いを推定した。すなわち、5-アミノサリチル酸1.0gに相当する量の固形製剤を精密に量り、エタノール25mlを加え、激しく振り混ぜた後、0.5N塩酸を加えて正確に50mlとした後ろ過し、ろ液を試料溶液とした。試料溶液を吸光度測定法により440nmの波長で吸光度を測定して褐変の度合いを数値化した。1群につき8検体の吸光度を測定し、その平均をとり標準偏差と共に示した。吸光度が大きいほど、褐変の度合いが大きい。

【0020】実施例1

表1に示す量の吸湿剤を共に封入した5-アミノサリチル酸の密封包装物を40℃にて6ヶ月間保存した後の440nmの波長での吸光度を測定した。また、吸湿剤を共に封入しない5-アミノサリチル酸の密封包装物を40℃にて6ヶ月間保存した後、同様に吸光度を測定し、これをコントロールとした。その結果を表1に示す。

【0021】

表 1

吸光度	
シリカゲルシート	0.122±0.024
塩化カルシウムシート	0.135±0.09
コントロール	0.158±0.029

表1に示すように、シリカゲルおよび塩化カルシウムシートはコントロールに比較し、5-アミノサリチル酸の褐変を抑制した。

【0022】実施例2

表1に示す量の吸湿剤または脱酸素剤を共に封入した5-アミノサリチル酸の密封包装物を60℃にて1ヶ月間保存した後の440nmの波長での吸光度を測定した。また、吸湿剤または脱酸素剤を同封しない5-アミノサリチル酸の密封包装物を60℃にて1ヶ月間保存した後、同様に吸光度を測定し、これをコントロールとした。その結果を表2に示す。

【0023】

表 2

吸光度	
吸湿剤(シリカゲルシート)	0.144±0.005
吸湿剤(塩化カルシウムシート)	0.124±0.003
脱酸素剤(エージレス)	0.172±0.014
コントロール	0.169±0.017

表2に示すように、脱酸素剤であるエージレスは高温保存時では5-アミノサリチル酸の褐変に対し、抑制効果が消失した。しかしながら、吸湿剤であるシリカゲル、塩化カルシウムは高温保存時においても褐変の抑制に非常に効果的であった。

50 表3に示す量の吸湿剤を共に封入した5-アミノサリチル酸の密封包装物を60℃にて1ヶ月間保存した後の440nmの波長での吸光度を測定した。また、吸湿剤を同封しない5-アミノサリチル酸の密封包装物を60℃に

て1ヶ月間保存した後、同様に吸光度を測定し、これをコントロールとした。その結果を表3に示す。

【0025】

表 3

	吸光度
吸湿剤 (袋詰シリカゲル(1 g))	0.130±0.002
吸湿剤 (袋詰シリカゲル(2 g))	0.124±0.002
吸湿剤 (袋詰シリカゲル(3 g))	0.107±0.000
コントロール	0.162±0.006

表3に示すように、吸湿剤は高温時の5-アミノサリチル酸固体製剤の褐変を抑制し、その量を増加させるとその効果は顕著になることが明らかである。

【0026】以上の結果より、5-アミノサリチル酸固体製剤を通気性の包材で包装した後、吸湿剤と共にその外側を更にガスバリアー性の包材で密封包装することにより5-アミノサリチル酸固体製剤の褐変を効果的に抑

制できることがわかる。また、脱酸素剤は高温保存時では、5-アミノサリチル酸の褐変に対し効果が消失し、吸湿剤が高温保存時でも褐変の抑制を維持できることがわかる。

【0027】

【発明の効果】本発明により、5-アミノサリチル酸固体製剤の高温保存時の褐変を効果的に抑制できる。

フロントページの続き

(51) Int.C1.⁶
B 6 5 D 83/04
85/50

識別記号 庁内整理番号

F I
B 6 5 D 83/04
85/50

技術表示箇所

Z

(72) 発明者 齋藤 真澄
埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号
日清製粉株式会社医薬研究所内